PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :
C07K 5/06, 5/08, C07C 275/40, 275/42, C07D 263/32, A61K 37/02

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 94/22907**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Oktober 1994 (13.10.94)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00713

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 1994 (09.03.94)

(30) Prioritätsdaten:
P 43 09 867.3 26. März 1993 (26.03.93) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KLINGLER, Otmar [DE/DE]; Ernst-Reuter-Strasse 1, D-63110 Rodgau (DE). JABLONKA, Bernd [DE/DE]; Dachbergstrasse 19a, D-65812 Bad Soden (DE). JUST, Melitta [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 80, D-63225 Langen (DE). ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE). BREIPOHL, Gerhard [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 95, D-60529 Frankfurt am Main (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Strasse 21, D-65830 Kriftel (DE). KÖNIG, Wolfgang [DE/DE]; Steinernkreuz 2, D-94375 Stallwang (DE). STILZ, Hans-Ulrich [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 88, D-60529 Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwälte: URBACH, Hans-Georg usw.; Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

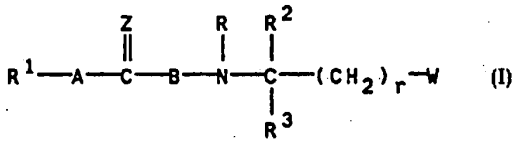
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NEW UREA DERIVATES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: NEUE HARNSTOFFDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

Urea derivates are disclosed having the general formula (I), in which A, B, W, Z, R, R^1, R^2, R^3 and r have the meaning given in the description, as well as a process for preparing the same and their use as inhibitors of thrombocyte aggregation, carcinom cell metastasis and osteoclast binding to bone surface.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I) worin A, B, W, Z, R, R^1, R^2, R^3 sowie r die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zur ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

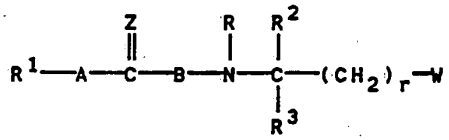
AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Harnstoffderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Harnstoffe und Thioharnstoffe, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

In der EP-A 449 079 und der EP-A 530 505 sind Hydantoinderivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Strukturell verwandte Harnstoffderivate werden in der WO-A 92 13552 und der EP-A 512 829 erwähnt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die Harnstoffderivate der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I,



worin

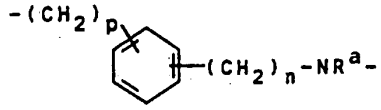
r eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet;

Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

W $-COW^1$, Tetrazolyl, $-SO_2-OH$ oder $-SO_2NHR^9$ bedeutet;

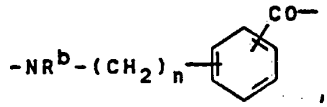
W^1 Hydroxy, (C_1-C_{28})-Alkoxy, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-$((C_1-C_{18})$-Alkyl)-amino bedeutet;

A $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder

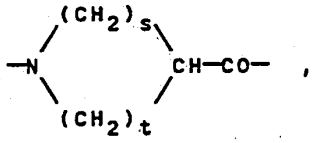


worin n und p unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen, bedeutet;

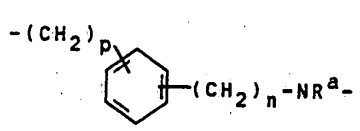
B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder $-NR^b-CHR^s-CO-$, worin R^s eine Aminosäureseitenkette bedeutet, oder



worin n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, oder



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 5 stehen können, die Summe von s und t aber eine Zahl zwischen 2 und 5 sein muß, bedeutet, wobei aber, wenn R für Wasserstoff steht, r die Zahl 1 bedeutet und A für $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 4 steht, oder für



worin p von 0 verschieden ist, steht, dann nicht zugleich B für $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, stehen kann;
R^a und R^b unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, Hydroxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_{28})-Alkoxy, (C_6-C_{14})-Aryloxy, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxy, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyloxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyloxy, (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyloxy oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyloxy, wobei die Arylreste auch substituiert sein können, bedeuten;
R Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet;
R^1 -NH-X oder $-C(=NX)-NH_2$ bedeutet;
X Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy oder Amino oder einen Rest der Formel II

$$R'-NH-C(=N-R")- \qquad (II)$$

bedeutet, wobei R' und R" unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Trifluor-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcar-

bonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy oder Amino stehen;

R^2 Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Phenyl oder einen mono- oder bicyclischen bis 8-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, bedeutet, wobei das (C_1-C_4)-Alkyl und das Phenyl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Hydroxy, Amino, (C_1-C_4)-Alkoxy, Imidazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Hydroxypyrrolidinyl, Phenyl oder Halogen substituiert sein kann und der heterocyclische Ring unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid vorliegen kann;

R^3 Wasserstoff, -$COOR^4$, -CO-$N(CH_3)R^4$ oder -CO-NH-R^4 bedeutet;

R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_{28})-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C_1-C_{18})-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C_2-C_{18})-alkylaminocarbonyl, Amino-(C_1-C_3)-alkylphenyl-(C_1-C_3)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonylamino-(C_1-C_3)-alkylphenyl-(C_1-C_3)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl-amino-(C_2-C_{18})-alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18})-Alkoxy, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substitu-

iertes (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder durch den Rest R^5 substituiert sein kann, wobei R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, einen mono- oder bizyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen Rest R^6CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein können und der Heterozyclus-Rest auch ein- oder mehrfach durch Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid vorliegen kann;

R^6 $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-SO_2$-OH, $-SO_2-NHR^9$, Tetrazolyl, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C_1-C_8)-alkylierten oder N-((C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2$- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl ersetzt oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_{18})-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehr-

fach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C_1-C_8)-alkylierten oder N-((C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH_2- reduziert sein kann, bedeutet;

R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18})-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkyl oder (C_3-C_8)-Cycloalkyl bedeutet;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten. Beispiele für geeignete (C_1-C_{28})-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-

propyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

(C_2-C_6)-Alkinylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Hexinyl, 5-Hexinyl oder 3,3-Dimethyl-1-butinyl.

(C_6-C_{14})-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl oder Fluorenyl, wobei Phenyl und Naphthyl bevorzugt sind. Entsprechendes gilt für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C_1-C_4)-Alkoxybenzyl.

Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Die 1,3- sowie die 1,4-Position sind bevorzugt.

Mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe und 5- bis 8-gliedrige heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein und unsubstituiert oder einfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein. Sub-

stituenten können an einem oder mehreren Stickstoffatomen und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen stehen. Bevorzugte Substituenten an Stickstoffatomen sind (C_1-C_7)-Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, z. B. Benzyl, an Kohlenstoffatomen (C_1-C_4)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, z. B. Benzyloxy, oder Oxo. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, z. B. 2-, 3- oder 4-(N-methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

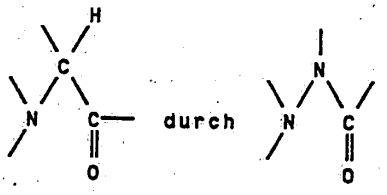
Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl.

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu γAbu, ABz, 2ABz, ϵAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, ΔAla, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,

Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure.

Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein

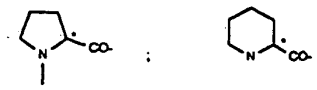


ersetzt ist.

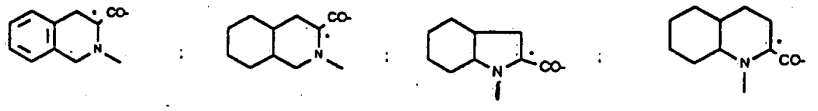
Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]-hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]-heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo-[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.$1^{6,9}$]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta-[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisoindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure; Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

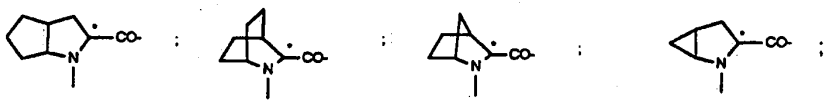
1



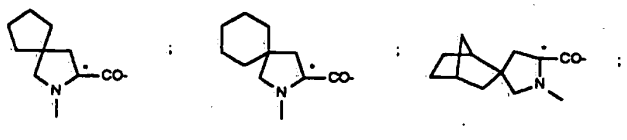
5

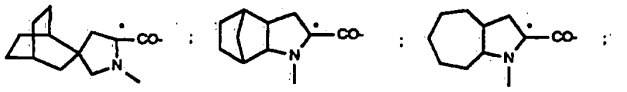


10

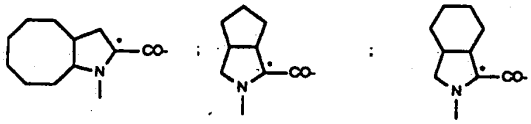


15

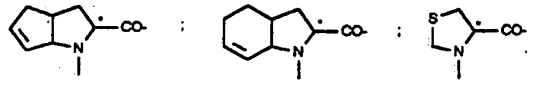




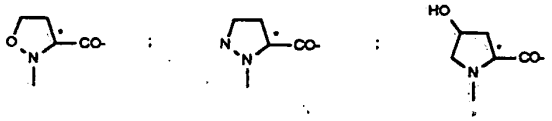
20



25



30



35

Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methylester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert.-Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω-Amino-(C_2-C_8)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, $Z(NO_2)$, $Z(Hal_n)$, Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, tert.-Butyl, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der

allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische Gruppen, z. B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten und somit in Form reiner Enantiomerer oder in Form von Enantiomerengemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere und Enantiomerengemische als auch Diastereomere und Diastereomerengemische sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

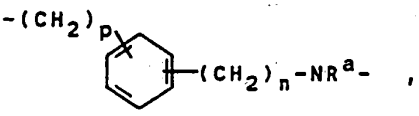
r die Zahl 1 bedeutet;

W $-COW^1$ bedeutet;

W^1 Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 2-Propyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, oder Ben-

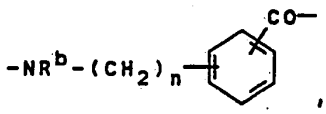
zyloxy bedeutet;

A $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder

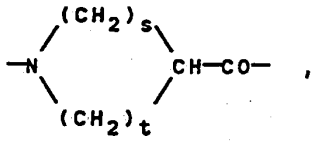


worin n für die Zahlen 0 oder 1 und p für die Zahl 0 steht, bedeutet;

B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder $-NR^b-CHR^s-CO-$, worin R^s für die Seitenkette der Aminosäuren Alanin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Lysin, Histidin, Asparagin, Glutamin oder Phenylglycin steht, oder

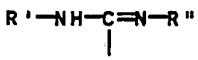


worin n für die Zahlen 0 oder 1 steht, oder



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen können, die Summe von s und t aber die Zahl 3 oder die Zahl 4 ergeben muß, bedeutet, wobei aber, wenn A für $-(CH_2)_k-NR^a-$ steht und darin k für 2 steht, dann nicht zugleich B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$ bedeuten kann;

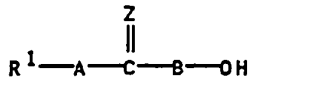
R Wasserstoff bedeutet;
X Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel



bedeutet, worin R' und R" unabhängig voneinander für Wasserstoff, Trifluorethyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl stehen;
R^2 Wasserstoff bedeutet;
R^3 -CO-NH-R^4 bedeutet, wobei -NH-R^4 für den Rest einer α-Aminosäure, deren ω-Amino-(C_2-C_8)-alkylamid oder deren (C_1-C_8)-Alkyl- oder Benzylester steht, oder wobei R^4 Methyl bedeutet, das durch eine Aminosäureseitenkette und durch einen Rest aus der Reihe -SO_2-OH, -SO_2-NHR^9, Tetrazolyl substituiert ist.

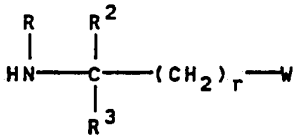
Für -NH-R^4 stehende Reste von α-Aminosäuren sind dabei besonders bevorzugt der Valin-, Lysin-, Phenylalanin-, Phenylglycin- oder 4-Chlorphenylglycin-Rest. Steht -NH-R^4 dabei für einen Ester einer dieser α-Aminosäuren, so ist der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert.-Butylester oder Benzylester bevorzugt.

Verbindungen der Formel I können hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

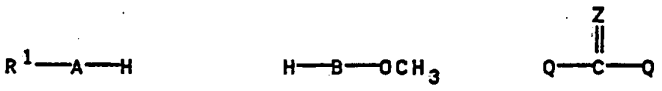
wobei die Reste A, B, W, Z, R, R^1, R^2 und R^3 sowie r wie oben angegeben definiert sind.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV werden in der Regel vom C-terminalen Ende her stufenweise aufgebaut. Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit denen der allgemeinen Formel IV verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß in R^1, R^2, R^3 und W enthaltene Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindungen der Formel IV, die bevorzugt als (C_1-C_6)-Alkyl, Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und

Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III können wie folgt erhalten werden:

Aminderivate der allgemeinen Formel V bzw. Aminderivate der allgemeinen Formel VI, in denen, wie beispielhaft gezeigt, die Carbonsäuregruppe als Methylester vorliegen kann, wobei A, B und R^1



(V) (VI) (VII)

die oben angegebenen Bedeutungen haben, können mit reaktiven Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel VII, worin Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und die beiden Reste Q gleiche oder verschiedene Abgangsgruppen darstellen, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII bzw. den Verbindungen der allgemeinen Formel IX



(VIII) (IX)

umgesetzt werden. Geeignete Abgangsgruppen Q sind beispielsweise Halogenide, insbesondere Chlorid, (C_1-C_4)-Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy oder Isobutoxy,

(C_1-C_4)-Alkylthio, beispielsweise Methylthio oder Ethylthio, unsubstituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxy, insbesondere Phenoxy, ein- oder mehrfach substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxy, insbesondere substituiertes Phenoxy, beispielsweise 4-Nitrophenoxy, 4-Chlorphenoxy oder 2,4,5-Trichlorphenoxy, oder Di- und Triazolylreste, beispielsweise Imidazolyl oder Triazolyl. Beispiele für reaktive Kohlensäurederivate sind somit Phosgen, das auch in Form von Di- oder Triphosgen eingesetzt werden kann, Thiophosgen, Chlorameisensäurealkyl- und -arylester, Dialkyl- und Diarylcarbonate, in denen sich die beiden Reste auch unterscheiden können, Thiocarbonate, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, 1,1'-Carbonyldi-1,2,4-triazol oder 1,1'-Carbonyl-dibenzotriazol. Die Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel VI bzw. die Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel IX mit den Verbindungen der allgemeinen Formel V liefert nach Verseifung die Verbindungen der allgemeinen Formel III (s.z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bände VIII und E 4, Stuttgart 1952 bzw. 1983).

Wenn einer der beiden Reste R^a und R^b für Wasserstoff steht oder beide für Wasserstoff stehen, können die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III auch unter Verwendung von Heterokumulenen hergestellt werden:

Die Reaktion von Aminocarbonsäureestern beispielsweise der allgemeinen Formel VI

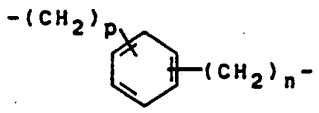


(VI),

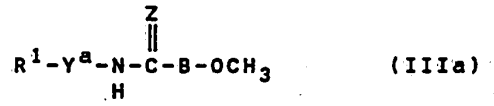
worin B die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Isocyanat oder einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel X

$$R^1\text{-}Y^a\text{-}N{=}C{=}Z \qquad (X),$$

worin R^1 und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y^a für $-(CH_2)_k-$ oder



steht, worin k, n und p die oben angegebenen Bedeutungen haben, führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa



$$R^1\text{-}Y^a\text{-}N(H)\text{-}C(=Z)\text{-}B\text{-}OCH_3 \qquad (IIIa)$$

bzw. - nach Verseifung der Estergruppe - zu den entsprechenden Carbonsäuren.

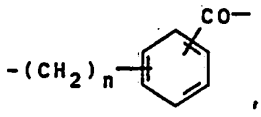
Die Reaktion von Aminderivaten der allgemeinen Formel V

$$R^1\text{-}A\text{-}H \qquad (V)$$

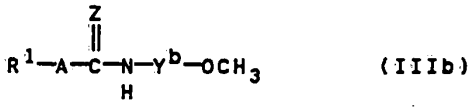
worin R^1 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Isocyanato- oder Isothiocyanatocarbonsäureester der allgemeinen Formel XI

$$Z{=}C{=}N\text{-}Y^b\text{-}OCH_3 \qquad (XI)$$

worin Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und Y^b für $-(CH_2)_m-CO-$ oder $-CHR^s-CO-$ oder



steht, worin R^S und m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb



(IIIb)

bzw. - nach Verseifung der Estergruppe - zu den entsprechenden Carbonsäuren.

Bei allen Reaktionsschritten müssen gegebenenfalls freie funktionelle Gruppen durch geeignete reversible Schutzgruppen blockiert werden, die später in geeigneter Weise wieder abgespalten werden.

Für die Guanylierung und Nitroguanylierung der Aminoverbindungen können folgende Reagentien verwendet werden:

1. O-Methylisoharnstoff
 (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974) 617 - 618),
2. S-Methylisothioharnstoff
 R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771 - 776),
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff
 (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959)

1157),

4. Formamidinsulfonsäure
(K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat
(F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953) 4053 - 4054),
6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff
(R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987) 1700 - 1703),
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531 - 542).

Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Methanol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974) 12 - 15). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die Anlagerung von H_2S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder

eines Säureadditionssalzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.% der therapeutisch wirksamen Verbindung.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien oder parenteral, z. B. in Form von Injektions- oder Infusionslösungen oder Mikrokapseln, perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln oder Implantate eignen sich Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-

rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und Lanato-Glykoside; Coronardilatatoren, wie Carbochromen; Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil; β-Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbutolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen beispielsweise auch mit nootrop wirksamen Substanzen, wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlindol, Sulpirid etc. kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht.

Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze pro Dosis.

Die erfindungsgemäßen Harnstoffderivate der Formel I haben die Fähigkeit, die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von Willebrand-Faktors an Integrinrezeptoren zu hemmen. Sie beeinflussen auf diese Weise die Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkung und können so die Bildung von Blutplättchenthromben verhindern. Integrine sind Zellmembran-Glykoproteine und vermitteln Zelladhäsion durch Wechselwirkung mit einer Vielzahl extrazellulärer Proteine wie Fibronectin, Laminin, Kollagen, Vitronectin und von Willebrand-Faktor oder mit anderen Zellmembranproteinen wie z. B. ICAM-1. Ein wichtiger Rezeptor aus der Integrinfamilie ist das auf Blutplättchen lokalisierte Glykoprotein IIb/IIIa (Fibrinogen-Rezeptor) - ein Schlüsselprotein der Plättchen-Plättchen-Wechselwirkung und Thrombenbildung. Ein zentrales Fragment in der Rezeptorerkennungssequenz dieser Proteine ist das Tripeptid Arg-Gly-Asp (E. Ruoslahti und M.D. Pierschbacher, Science 238 (1987) 491 - 497; D.R. Phillips, I.F. Charo, L.V. Parise und L.A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831 - 843).

Eine Anwendung finden die Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I daher zur Prophylaxe und Therapie von arteriellen Gefäßerkrankungen wie akutem Myokardinfarkt in Kombination mit Lysetherapie, post-Infarktbehandlung,

Sekundärprävention des Myokardinfarktes, Reocclusionsprophylaxe nach Lyse und Dilatation, instabiler Angina Pectoris, transitorischer ischämischer Attacken, Schlaganfall, koronarer Bypass-Operation und Reocclusionsprophylaxe des Bypasses, Lungenembolie, peripherer arterieller Verschlußkrankheiten, dissezierendem Aneurysma, zur Therapie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskuläre Gerinnung, post-operativem und post-partum Trauma, chirurgischem oder infektiösem Schock, Septicämie, zur Therapie bei Erkrankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thrombotische thrombozytopenische Purpura, Preeklampsie, prämenstruelles Syndrom, Dialyse, extrakorporale Zirkulation; eine weitere Anwendung ist bei Entzündungen und bei der Behandlung von Tumoren gegeben. Ferner kann Osteoporose durch Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhindert werden.

Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hemmende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen. Verwendet werden gelfiltrierte Blutplättchen aus humanem Spenderblut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden.

Geprüft wird die Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) an intakten, gelfiltrierten Human-Thrombozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen. Angegeben wird der Ki-Wert der Bindungshemmung von ^{125}I-Fibrinogen nach Stimulierung mit ADP (10 µM). (Literatur: J.S. Bennett u. G. Vilaire, J. Clin. Invest. 64 (1979) 1393 - 1401; E. Kornecki et al., J. Biol. Chem. 256 (1981), 5695 - 5701; G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979) 5357 - 5363; G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 255 (1980) 154 - 161).

Bei dieser Prüfung wurde für die Verbindung des nachfolgenden Beispiels 1 folgendes Ergebnis erhalten:

Beispiel	Ki (µM), ADP stimuliert
1	0,03

Als funktioneller Test wird die Hemmung der Aggregation gelfiltrierter Human-Thrombozyten nach ADP- oder Thrombin-Stimulierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gemessen. Angegeben ist der IC_{50}-Wert der Hemmung (Literatur: G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979), 5357-5363)

Bei dieser Prüfung wurden für die Verbindungen der nachstehenden Beispiele 1, 6, 7, 8 und 10 folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel	ADP-stimuliert	Thrombin-stimuliert
	IC_{50}(µM)	IC_{50}(µM)
1	0,15	0,1
6	0,75	0,3
7	3.0	1,5
8	2,0	2,0
10	8,5	3,0

B E I S P I E L E

Beispiel 1

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

a) 3-(4-Cyanophenyl)-ureido-essigsäureethylester

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) von 3 g (23 mmol) Isocyanatoessigsäureethylester in 10 ml Dimethoxyethan wird eine Lösung von 2,74 g (23 mmol) 4-Aminobenzoesäurenitril in 10 ml Dimethoxyethan zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Dimethoxyethan gewaschen.
Ausbeute: 2,56 g (45 %)
Schmelzpunkt: 142°C

b) 3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-Hydrochlorid

In die Suspension von 2,3 g (9,3 mmol) 3-(4-Cyanophenyl)-ureido-essigsäureethylester in 50 ml wasserfreiem Ethanol wird unter Rühren und Kühlen (0°C) trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach 30 h wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abfiltriert.
Ausbeute: 2,68 g (87 %)
Schmelzpunkt: 154-157°C.

c) 3-(4-Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-hydrochlorid

Zur Suspension von 2,68 g (8,1 mmol) 3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-Hydrochlorid in 25 ml wasserfreiem Ethanol gibt man 5,8 ml (1,5 Äquiv.) ethanolische Ammoniaklösung. Nach 5 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird abfiltriert und mit Ethanol nach-

gewaschen.
Ausbeute: 1,66 g (68 %)

d) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester

Eine Suspension von 1,71 g (5,7 mmol) 3-(4-Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-Hydrochlorid, 2,48 g (11,4 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat und 2,86 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Ethanol wird 10 h auf 50°C erhitzt. Es wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat versetzt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) wird im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 1,64 g (79 %)
Schmelzpunkt: 167-172°C.

e) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-Natriumsalz

1,6 g (4,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester werden mit 0,18 g (4,4 mmol) NaOH in 50 ml Ethanol und 1 ml Wasser versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird gefriergetrocknet.
Ausbeute: 1,52 g (97 %)
MS: 359 (M+1, Na-Salz), 337 (M+1, Säure).

f) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-acetyl-L-Asp(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu

0,5 g (1,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-Natriumsalz und 0,58 g (1,4 mmol) L-Aspartyl(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,32 g (1,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,19 g (1,4 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2 ml Ethylmorpholin versetzt. Nach 72 h wird abfiltriert und im Vakuum einge-

engt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.
Ausbeute: 1,02 g (100 %)

g) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

1,02 g (1,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-acetyl-L-Asp(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu werden mit 1,68 g (14,6 mmol) Trifluoressigsäure (99 %), 0,11 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt und 24 h bei Raumtemperatur belassen. Es wird im Vakuum eingeengt und über Sephadex (LH-20) chromatographiert (Butanol/Eisessig/Wasser).
Ausbeute: 120 mg (15 %)
Schmelzpunkt: 194°C (Zers.)
$[\alpha]_D^{20}$= +27,4° (c = 0,365, Eisessig)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 7,71 (d, 2 H); 7,60 (d, 2 H); 7,40 - 7,20 (m, 5 H); 6,74 (m, 1 H); 5,08 (m, 1 H); 4,69 (m, 1H); 3,77 (m, 2 H); 2,74 - 2,60 (m, 2H); 1,89 (s, 3 H; Essigsäure).

Beispiel 2

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester-Trifluoracetat

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester

1,39 g (3,87 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 1,50 g (3,87 mmol) L-Aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,88 g (4,26 mmol) N,N'-Dicyclo-

hexylcarbodiimid, 0,52 g (3,87 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0,40 ml Ethylmorpholin versetzt. Nach 18 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeeingt. Der Rückstand (3,92 g) wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester-Trifluoracetat

3,92 g (3,87 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester werden mit 3 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,3 ml Wasser versetzt und 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird gefriergetrocknet und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 9:1, dann 8:2, dann Dichlormethan/Methanol/Eisessig 9:1:1).

Ausbeute: 730 mg (29 %)

Schmelzpunkt: 104°C bis 109°C

MS (FAB): 570,2 $[M+1]^+$

$[\alpha]_D$ = +5(c = 0,6 Methanol)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO):δ = 9,20 (br.s,NH), 8,63 (d,NH), 8,31 (d,NH), 7,77 (d,2 H), 7,60 (d,2 H), 7,37 (m,5 H), 6,89 (t,NH), 5,31 (d,1 H), 4,86 (m,3 H), 3,76 (m,2 H), 2,74 (dd,1 H), 2,52 (dd,1 H), 1,26-1,03 (m,12 H).

Beispiel 3

(3-(4-(Methoxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester

a) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester

Zur Lösung von 5 g (18,92 mmol)(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 53 ml Triethylamin und 100 ml DMF tropft man 1,74 g (22,7 mmol) Chlorameisensäuremethylester. Nach 7 d bei Raumtemperatur wird abfiltriert und im Vakuum eingeeingt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/ Methanol 95:5).
Ausbeute: 5,18 g (85 %).

b) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz

5,15 g (15,98 mmol)(3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester werden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 7,99 ml (15,98 mmol) einer 2N NaOH versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand gefriergetrocknet.
Ausbeute: 4,90 g (97 %).

c) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester

1,20 g (3,78 mmol)(3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 1,98 g (3,78 mmol) L-Aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat werden in 40 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,86 g (4,16 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 0,51 g (3,78 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1 ml Ethylmorpholin versetzt. Nach 20 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 98:2, dann 95:5).

Ausbeute: 780 mg (36 %)
MS (FAB): 571,9 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: 210°C bis 212°C
$[\alpha]_D$ = +49,73° (c = 0,9, Eisessig)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,14 (br.s,NH), 8,37 (d,NH), 7,89 (d,2 H), 7,46 (d,2 H), 7,37 (m,5 H), 6,49 (t,NH), 5,40 (d,1 H), 4,83 (m,1 H), 3,77 (m,2 H), 3,60 (s,3 H), 3,57 (s,3 H), 2,77 (dd,1 H), 260 (dd,1 H).

Beispiel 4

(3-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester

a) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester

0,50 g (1,66 mmol)(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 20 ml THF werden mit 2,7 ml 1N NaOH versetzt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu werden 0,29 ml (1,99 mmol) Chlorameisensäurebenzylester gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wird mit 1N NaOH zwischen 9 und 10 gehalten. Dann wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ether verrührt.
Ausbeute: 0,4 g (60 %).

b) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz

0,74 g (1,86 mmol)(3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 100 ml Ethanol werden mit 1,86 ml 1N NaOH versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet.
Ausbeute: 0,73 g (99 %).

c) (3-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester

0,73 g (1,86 mmol)(3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 0,61 g (1,86 mmol) L-Aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat werden in 40 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,42 g (2,04 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,25 g (1,86 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Nach 16 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 9:1).
Ausbeute: 304 mg (25 %)
MS (FAB): 647,8 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: 164°C bis 167°C
$[\alpha]_D$ = +38,71 (c = 0,62; Eisessig)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,17 (s,NH), 9,00 (br.s,2 NH), 8,79 (d,HN), 8,39 (d,NH), 7,93 (d,2 H), 7,50 (d,2 H), 7,39 (m,10 H), 6,53 (t,NH), 5,44 (d,1 H), 5,11 (s,1 H), 4,83 (m,1 H), 3,81 (d,2 H), 3,64 (s,3 H), 3,61 (s,3 H), 2,81 (dd,1 H), 2,64 (dd,1 H).

Beispiel 5

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester

1,92 g (5,34 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz wer-

den in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 1,21 g (5,87 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 0,72 g (5,34 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0,68 ml Ethylmorpholin versetzt. Dann werden 2,18 g (5,34 mmol) L-Aspartyl-(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat in 10 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 24 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 2,10 g (64 %).

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

2,10 g (3,43 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester werden mit 3,95 g (34,3 mmol) Trifluoressigsäure (99 %) und 0,27 ml Wasser versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol/Eisessig 9:1:1).
Ausbeute: 1,19 g (55 %)
MS (FAB): 513,8 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: >140°C
$[\alpha]_D$ = +9,48° (c = 1,06, Methanol)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,50 (s,NH), 9,06 (br.s,4 NH), 8,77 (d,NH), 8,37 (d,NH), 7,77 (d,2 H), 7,60 (d,2 H), 7,37 (m,5 H), 6,74 (t,NH), 5,43 (d,1 H), 4,80 (m,1 H), 3,79 (m,2 H), 3,63 (s,3 H), 3,60 (s,3 H), 2,80 (dd,1 H), 2,63 (dd,1 H).

Beispiel 6

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-methylester

1,00 g (2,78 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,63 g (3,06 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,38 g (2,78 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 1,04 g (2,78 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-methylester-Hydrochlorid in 10 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 18 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 2,01 g (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff)

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

2,01 g (2,78 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-methylester werden in 2,16 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,22 ml Wasser gelöst und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (LH-20) chromatographiert (Butanol/Wasser/Eisessig).

Ausbeute: 713 mg (59 %)

MS (FAB): 499,8 $[M+1]^+$

Schmelzpunkt: >220°C (Zers.)

$[\alpha]_D$ = +19,35° (c = 0,16, Methanol)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,09 (br.s,2 NH), 8,89 (br.s,2 NH, 8,69 (d,NH), 8,36 (d,NH), 7,74 (d,2 H), 7,57 (d,2 H), 7,37 (m,5 H), 6,66 (t,NH), 5,40 (d,1 H), 4,74 (m,1 H), 3,77 (m,2 H), 3,66 (s,3 H), 2,71 (dd,1 H), 2,53 (dd,1 H).

Beispiel 7

3-((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure

a) 3-((3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäurebenzyl-ester

0,20 g (0,55 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-iminomethyl-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,12 g (0,60 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,07 g (0,55 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 0,14 g (0,55 mmol) 3-Amino-3-phenylpropionsäurebenzyl-ester in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 24 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand (0,39 g) wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

b) 3-((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-phenylpropionsäure

0,38 g (0,66 mmol) 3-((3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäurebenzylester werden in 30 ml DMF gelöst und mit 0,07 g Pd/C (10 %) versetzt. Dann wird 24 h Wasserstoff durchgeleitet, abfiltriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 1,53 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,15 ml Wasser versetzt. Nach 48 h Rühren bei Raum-

temperatur wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Sephadex (LH-20) chromatographiert.
Ausbeute: 28 mg (11 %)
MS (FAB): 384,8 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: >134°C (Zers.)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,20-8,91 (br.s,4 NH) 8,60 (d,NH), 7,71 (d,2 H), 7,57 (d,2 H), 7,31 (m,5 H), 6,63 (t,NH), 5,20 (m,1 H), 3,74 (m,2 H), 2,66 (m,2 H).

Beispiel 8

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-benzylamid

a) (3-(4-(tert.Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.butyl)-benzylamid

0,50 g (1,39 mmol) (3-(4-(tert.Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure Natriumsalz werden in 25 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,32 g (1,53 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,19 g (1,39 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 0,54 g (1,39 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-benzylamid-Hydrochlorid in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 16 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 890 mg (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexylharnstoff)

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-benzylamid

0,89 g (1,39 mmol)(3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-asparty(O-tert.-butyl)-benzylamid werden mit 2,14 ml Trifluoressigsäure

(99 %) und 0,32 ml Wasser versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Sephadex (LH-20) chromatographiert.
Ausbeute: 440 mg (72 %)
MS (FAB): 441,6 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: 209°C bis 211°C (Zers.)
$[\alpha]_D$ = -29,57° (c = 0,58, DMF)
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,00 (m,4 NH), 8,40 (m,2 NH), 7,71 (d,2 H), 7,57 (d,2 H), 7,57 (d,2 H), 7,27 (m,5 H), 6,71 (t,NH), 4,29 (d,2 H), 3,80 (m,2 H), 2,70 (dd,1 H), 2,56 (dd,1 H).

Beispiel 9

a) 3-(3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure

a) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäureethylester

2,00 g (8,12 mmol) 3-Isocyanatobenzoesäureethylester (78 %) werden in 10 ml DMF gelöst. Bei 2-8°C wird eine Lösung von 1,42 g (8,12 mmol) 1-Amino-3-tert.-butyloxycarbonylamino-propan in 20 ml DMF langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat versetzt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert.
Ausbeute: 2,55 g (86 %).

b) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäure

2,50 g (6,84 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäureethylester werden in 80 ml Ethanol gelöst und mit 3,42 ml 2N NaOH versetzt. Nach 7 d

bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, mit Citronensäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

c) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäureethylester

0,45 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butylcarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäure werden in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,30 g (1,47 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,18 g (1,33 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 0,21 g (1,33 mmol) β-Alaninethylester-Hydrochlorid und 0,51 ml N-Ethyl-morpholin in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 20 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 0,65 g (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexylharnstoff)

d) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure

0,61 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäureethylester werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 0,73 ml 2N NaOH versetzt. Nach 25 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat versetzt und mit Citronensäure angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand (0,62 g) ohne weitere Reinigung eingesetzt.

e) 3-(3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure

0,62 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonyl-amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure werden mit 2 ml Trifluoressigsäure und 0,30 ml Wasser versetzt und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/Eisessig) chromatographiert.

Ausbeute: 380 mg (93 %)

MS (FAB): 309,8 $[M+1]^+$

Schmelzpunkt: Öl

^{1}H-NMR (D_6-DMSO, CF_3COOH): δ = 7,83 (m,1 H), 7,57 (m,1 H), 7,33 (m,2 H), 3,46 (m,2 H), 3,19 (m,2 H), 2,83 (m,2 H), 1,71 (m,2 H).

Beispiel 10

3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

a) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester

0,90 g (2,67 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäure werden in 15 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,61 g (2,93 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,36 g (2,67 mmol) Hydroxy-benzotriazol versetzt. Dann werden 1,11 g (2,67 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester-Hydrochlorid und 0,34 ml N-Ethylmorpholin in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 17 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,82 g (98 %).

b) 3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

1,82 g (2,61 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester werden mit 4 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,4 ml Wasser versetzt und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/Eisessig) chromatographiert.

Ausbeute: 1,04 g (82 %)

MS (FAB): 487,2 $[M+1]^+$

Schmelzpunkt: >58°C

$[\alpha]_D$ = +27,12° (c = 1,18, Methanol)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,83 (s,OH), 9,61 (d,NH), 8,86 (d,NH), 7,86 (s,OH), 7,71 (br.s,3 NH), 7,60 (d,NH), 7,34 (m,9 H), 6,46 (t,NH), 5,29 (d,1 H), 4,86 (m,1 H), 3,17 (m,2 H), 2,80 (m,4 H), 1,71 (m,2 H).

Beispiel 11

3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

a) 4-(Benzyloxyimino-methyl)-benzonitril

3,07 g (23,4 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd werden in 150 ml Ethanol gelöst, mit 3,74 g (23,4 mmol) o-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid und 11,7 ml 2N NaOH versetzt und 4 h zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,48 g (63 %)

Schmelzpunkt: 95°C

b) 4-(Benzyloxyamino-methyl)-benzonitril

3,44 g (15 mmol) 4-(Benzyloximino-methyl)-benzonitril in 120 ml Ethanol werden auf -15°C abgekühlt. Dann werden 4,46 g (48 mmol, 4,85 ml) Boran-Pyridin-Komplex innerhalb von 10 Minuten und anschließend 26 ml ethanolische HCl-Lösung innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird der entstandene Feststoff abfiltriert, in Dichlormethan gelöst und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 2,73 g (76 %).

c) (3-(4-Cyano-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-ethylester

2,73 g (11 mmol) 4-(Benzyloxyamino-methyl)-benzonitril werden in 75 ml DMF gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 1,48 g Isocyanatoessigsäureethylester in 75 ml DMF zugetropft. Es wird 3 d auf 50°C erhitzt, dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Ethylacetat gelöst und mit Ether/Petrolether ausgefällt. Der angefallene Niederschlag wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
Ausbeute: 2,99 g
Schmelzpunkt: 82-84°C.

d) (3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

2,99 g (8,14 mmol) (3-(4-Cyano-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester werden in 250 ml Ethanol gelöst und auf -30°C abgekühlt. In die Lösung wird trockenes HCL-gas eingeleitet. Nach 24 h wird überschüssiges HCL-Gas durch Stickstoff ausgetrieben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand kristallisiert aus

Ethylacetat/Ether.
Ausbeute: 2,83 g (84 %)
Schmelzpunkt: 120-122°C.

e) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

2,83 g (6,84 mmol) (3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäueethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 6,74 ml (6,84 mmol) ethanolischer Ammoniak-Lösung versetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat/Ether auskristallisiert.
Ausbeute: 2,34 g (89 %)
Schmelzpunkt: 205-208°C.

f) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

2,30 g (5,98 mmol) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester in 200 ml Ethanol werden mit 2,61 g (11,96 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat und 1,50 g (17,94 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 2 d bei 50°C wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt.
Ausbeute: 2,79 g (96 %)
Schmelzpunkt: 86-90°C.

g) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-Natriumsalz

2,78 g (5,74 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-ethylester in 50 ml Ethanol werden mit 0,23 g (5,74 mmol) NaOH und 1,2 ml Wasser versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet.

Ausbeute: 2,6 g (94 %)
Schmelzpunkt: 129-137°C.

h) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester

0,5 g (1,04 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,24 g (1,15 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,14 g (1,04 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 0,43 g (1,04 mmol) L-Aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester-Hydrochlorid zugegeben. Nach 19 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt und das Produkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.
Ausbeute: 0,93 g (enthält noch Dicyclohexylharnstoff).

i) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

0,93 g (1.04 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester werden mit 1 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,1 ml Wasser versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/Eisessig) chromatographiert.
Ausbeute: 0,184 g (29 %)
MS: 605 $[M+1]^+$
Schmelzpunkt: 203-210°C
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ = 9,80 (s,2 NH), 9,40 (s,2 NH), 8,40 (d,NH), 8,10 (d,NH), 7,74 (d,2 H), 7,49 (d,2 H),

7,43-7,00 (m,10 H), 4,86 (m,4 H), 4,67 (m,1 H), 4,54 (d,1 H), 3,89 (dd,1 H), 3,63 (dd,1 H), 2,69 (dd,1 H), 2,46 (dd,1 H).

Analog können erhalten werden:

Beispiel 12:
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 13:
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-thioureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 14:
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-hydroxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylalanin

Beispiel 15:
3-(3-(2-Guanidino-ethyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-valin

Beispiel 16:
1-(4-(Amino-imino-methyl)-phenylcarbamoyl)-pyrrolidin-2-yl-carbonyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 17:
4-(3-(2-Amino-2-imino-ethyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 18:
(3-(4-Guanidino-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 19:
2-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-propionyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 20:
3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-propionyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 21:
((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartylamino-phenyl-methylsulfonyl)-harnstoff

Beispiel 22:
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-methyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 23:
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-1,3-dimethyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 24:
(3-(4-(Guanidino-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 25:
3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-(oxazol-2-yl)-propionsäure

Beispiel 26
3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-pent-4-in-säure

Beispiel 27
(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 28

(3-(4-(((1-Acetoxy-ethoxy)-carbonyl)amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenyl-glycin-methylester

Beispiel A

Emulsionen mit 3 mg Wirkstoff per 5 ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	0,06 g
Neutralöl	q. s.
Natriumcarboxymethylzellulose	0,6 g
Polyoxyethylenstearat	q. s.
Reinglycerin	0,6 bis 2 g
Aromastoffe	q. s.
Wasser (entmineralisiert oder destilliert)	ad 100 ml

Beispiel B

Tabletten können nach folgender Formulierung hergestellt werden:

Wirkstoff	2 mg
Lactose	60 mg
Maisstärke	30 mg
lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	4 mg
	100 mg

Beispiel C

Für die Herstellung von Weichgelatinekapseln mit 5 mg Wirkstoff pro Kapsel eignet sich die folgende Zusammensetzung:

Wirkstoff	5 mg
Mischung von Triglyceriden aus Kokosöl	150 mg
Kapselinhalt	155 mg

Beispiel D

Für die Herstellung von Dragees eignet sich folgende Formulierung:

Wirkstoff	3 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	55 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	5 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	6 mg
Propanolol	40 mg
Milchzucker	90 mg
Maisstärke	90 mg
sec. Calciumphosphat	34 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	270 mg

Beispiel F

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Pirlindol	5 mg
Milchzucker	60 mg
Maisstärke	90 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	200 mg

Beispiel G

Kapseln, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

Wirkstoff	5 mg
Nicergolin	5 mg
Maisstärke	185 mg
	195 mg

Beispiel H

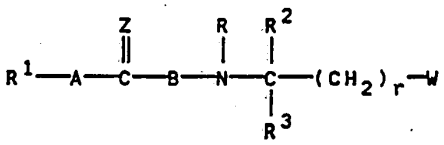
Injektionslösungen mit 1 mg Wirkstoff pro ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	1,0 mg
Polyethylenglykol 400	0,3 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
Wasser zu Injektionszwecken auf	1 ml

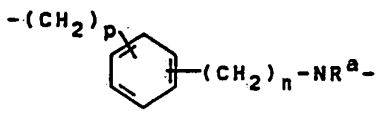
1

P A T E N T A N S P R Ü C H E

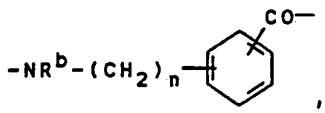
1. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I,



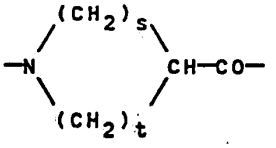
worin
r eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet;
Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;
W $-COW^1$, Tetrazolyl, $-SO_2-OH$ oder $-SO_2NHR^9$ bedeutet;
W^1 Hydroxy, (C_1-C_{28})-Alkoxy, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-$((C_1-C_{18})$-Alkyl)-amino bedeutet;
A $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder



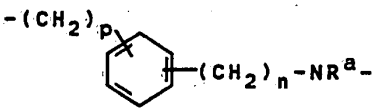
worin n und p unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen, bedeutet;
B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder $-NR^b-CHR^s-CO-$, worin R^s eine Aminosäureseitenkette bedeutet, oder



worin n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, oder



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 5 stehen können, die Summe von s und t aber eine Zahl zwischen 2 und 5 sein muß, bedeutet, wobei aber, wenn R für Wasserstoff steht, r die Zahl 1 bedeutet und A für $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 4 steht, oder für



worin p von 0 verschieden ist, steht, dann nicht zugleich B für $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, stehen kann;

R^a und R^b unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, Hydroxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl-(C_1-C_6)-

alkyl, (C_1-C_{28})-Alkoxy, (C_6-C_{14})-Aryloxy, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxy, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyloxy, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyloxy, (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyloxy oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyloxy, wobei die Arylreste auch substituiert sein können, bedeutet;
R Wasserstoff oder (C_1-C_6)-Alkyl bedeutet;
R^1 -NH-X oder -C(=NX)-NH_2 bedeutet;
X Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy oder Amino oder einen Rest der Formel II

$$R'\text{-}NH\text{-}C(=N\text{-}R'')\text{-} \qquad (II)$$

bedeutet, wobei R' und R" unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkyl, Trifluor-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6)-Alkoxy oder Amino stehen;
R^2 Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Phenyl oder einen mono- oder bicyclischen bis 8-gliedrigen heterolcyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, bedeutet, wobei das (C_1-C_4)-Alkyl und das Phenyl unsubstituiert oder ein-oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Hydroxy, Amino, (C_1-C_4)-Alkoxy, Imidazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Hydroxypyrro-

lidinyl, Phenyl oder Halogen substituiert sein kann und der heterocyclische Ring unsubstituiert oder ein- oder merhfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid vorliegen kann;

R^3 Wasserstoff, -COOR^4, -CO-N(CH_3)R^4 oder -CO-NH-R^4 bedeutet;

R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_{28})-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C_1-C_{18})-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C_2-C_{18})-alkylaminocarbonyl, Amino-(C_1-C_3)-alkylphenyl-(C_1-C_3)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonylamino-(C_1-C_3)-alkylphenyl-(C_1-C_3)-alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl-amino-(C_2-C_{18})-alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18})-Alkoxy, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_3-C_8)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder durch den Rest R^5 substituiert sein kann, wobei

R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, einen mono- oder bizyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen Rest R^6CO-bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-alkoxy, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, Halogen, Nitro,

Amino, Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein können und der Heterozyklus-Rest auch ein- oder mehrfach durch Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid vorliegen kann;

R^6 $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NHR^9$, Tetrazolyl, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C_1-C_8)-alkylierten oder N-((C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl ersetzt oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

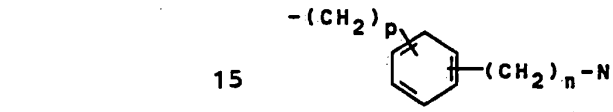
R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_{18})-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8)-Alkyl, (C_1-C_8)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C_1-C_8)-alkylierten oder N-((C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, bedeutet;

R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18})-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

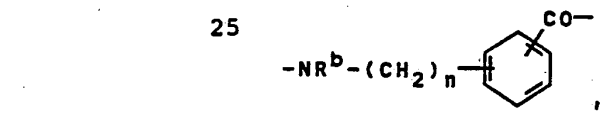
R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkyl oder

(C_3-C_8)-Cycloalkyl bedeutet;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

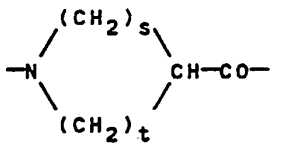
2. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I
r die Zahl 1 bedeutet;
W $-COW^1$ bedeutet;
W^1 Hydroxy, (C_1-C_4)-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 2-Propyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, oder Benzyloxy bedeutet;
A $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder



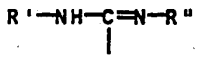
worin n für die Zahlen 0 oder 1 und p für die Zahl 0 steht, bedeutet;
B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder $-NR^b-CHR^s-CO-$, worin R^s für die Seitenkette der Aminosäuren Alanin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Lysin, Histidin, Asparagin, Glutamin oder Phenylglycin steht, oder



worin n für die Zahlen 0 oder 1 steht, oder



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen können, die Summe von s und t aber die Zahl 3 oder die Zahl 4 ergeben muß, bedeutet, wobei aber, wenn A für $-(CH_2)_k-NR^a-$ steht und darin k für 2 steht, dann nicht zugleich B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$ bedeuten kann;
R Wasserstoff bedeutet;
X Wasserstoff, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel



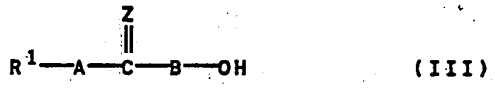
bedeutet, worin R' und R" unabhängig voneinander für Wasserstoff, Trifluorethyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonyl, (C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyloxy-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxycarbonyl stehen;
R^2 Wasserstoff bedeutet;
R^3 $-CO-NH-R^4$ bedeutet, wobei $-NH-R^4$ für den Rest einer α-Aminosäure, deren ω-Amino-(C_2-C_8)-alkylamid oder deren (C_1-C_8)-Alkyl- oder Benzylester steht, oder wobei R^4 Methyl bedeutet, das durch eine Aminosäureseitenkette und durch einen Rest aus der Reihe $-SO_2-OH$, $-SO_2-NHR^9$, Tetrazolyl substituiert ist.

3. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 2, dadurch gekenn-

zeichnet, daß R^3 -CO-NH-R^4 bedeutet, wobei -NH-R^4 für den Rest der α-Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylalanin, Phenylglycin oder 4-Chlorphenylglycin, deren ω-Amino-(C_2-C_8)-alkylamide oder deren (C_1-C_8)-Alkyl- oder Benzylester steht.

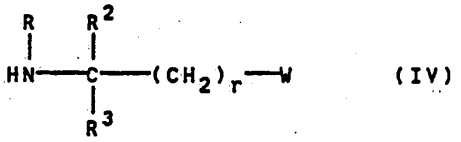
4. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der (C_1-C_8)-Alkylester der α-Aminosäuren der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-oder tert.-Butylester ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



(III)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV ausführt,



(IV)

wobei die Reste A, B, W, Z, R, R^1, R^2 und R^3 sowie r wie in den Ansprüchen 1 bis 4 angegeben definiert sind.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Kar-

zinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

7. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche Salze davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe enthält.

8. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ional Application No
PCT/EP 94/00713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07K5/06 C07K5/08 C07C275/40 C07C275/42 C07D263/32
A61K37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07K C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 513 675 (FUJISAWA) 19 November 1992 see the whole document, in particular examples 90-92 ---	2-8
A	WO,A,92 13552 (SNITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 20 August 1992 cited in the application see the whole document ---	2-8
Y	EP,A,0 512 829 (MERCK 6 CO.) 11 November 1992 cited in the application see the whole document, in particular the examples of pages 32-33 ---	2-8
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 1994	14. 07. 94

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Masturzo, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No
PCT/EP 94/00713

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,41 26 277 (CASSELLA AG) 11 February 1993 cited in the application see the whole document	2-8

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte mal Application No
PCT/EP 94/00713

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0513675	19-11-92	AU-A-	1614492	19-11-92
		CN-A-	1066660	02-12-92
		JP-A-	5148207	15-06-93
WO-A-9213552	20-08-92	EP-A-	0570507	24-11-93
EP-A-0512829	11-11-92	US-A-	5321034	14-06-94
DE-A-4126277	11-02-93	AU-A-	2089292	11-03-93
		EP-A-	0530505	10-03-93
		JP-A-	5213895	24-08-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00713

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07K5/06 C07K5/08 C07C275/40 C07C275/42 C07D263/32 A61K37/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07K C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 513 675 (FUJISAWA) 19. November 1992 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 90-92 ---	2-8
A	WO,A,92 13552 (SNITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 20. August 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2-8
Y	EP,A,0 512 829 (MERCK 6 CO.) 11. November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument, insbesondere die Beispiele auf Seiten 32-33 --- -/--	2-8

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Juli 1994	14. 07. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Masturzo, P

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00713

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE,A,41 26 277 (CASSELLA AG) 11. Februar 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	2-8

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00713

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0513675	19-11-92	AU-A-	1614492	19-11-92
		CN-A-	1066660	02-12-92
		JP-A-	5148207	15-06-93
WO-A-9213552	20-08-92	EP-A-	0570507	24-11-93
EP-A-0512829	11-11-92	US-A-	5321034	14-06-94
DE-A-4126277	11-02-93	AU-A-	2089292	11-03-93
		EP-A-	0530505	10-03-93
		JP-A-	5213895	24-08-93